

2.1.1 Morfologi Ketepeng Cina (*Cassia alata*)

Tumbuhan ketepeng cina merupakan tumbuhan berkayu dengan ketinggian ± 3 meter, bentuk batang bulat dan mempunyai sistem percabangan simpodial. Ketepeng cina termasuk tumbuhan dikotil yang mempunyai sistem perakaran tunggang, yaitu memperlihatkan akar yang bercabang-cabang menjadi akar yang lebih kecil dan berbentuk kerucut panjang yang terus tumbuh lurus ke arah bawah. Sistem perakaran tunggang ini umumnya berfungsi untuk memperluas bidang penyerapan dan memperkuat tegaknya batang. Jika dilihat dari batangnya, tumbuhan ketepeng cina bentuk bunga dan daun ketepeng cina berbentuk jorong sampai bulat telur sungsang, merupakan daun majemuk menyirip genap yang berpasangpasangan sebanyak 5 – 12 baris, mempunyai anak daun yang kaku dengan panjang 5 – 15 cm, lebar 2,5 – 9 cm, ujung daunnya tumpul dengan pangkal daun runcing serta tepi daun rata. Pertulangan daunnya menyirip dengan tangkai anak daun yang pendek dengan panjang ± 2 cm dan berwarna hijau. Bunga ketepeng cina merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam tandan bertangkai panjang dan tegak yang terletak di ujung-ujung cabangnya dengan mahkota bunganya yang berwarna kuning terang. Buah Ketepeng cina (*Cassia alata*) berupa polong-polongan yang gepeng panjang persegi empat dengan panjang ± 18 cm dan lebar $\pm 2,5$ cm berwarna hitam. (Novri, 2011)





Saponin dapat berikatan dengan asam empedu dan kolesterol membentuk misel yang juga tidak dapat diserap oleh usus. Sedangkan tannin di dalam tubuh akan berikatan dengan protein tubuh dan akan melapisi dinding usus, sehingga penyerapan lemak terhambat. (Arief, 2012)

2.2 Kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu dari komponen lemak dan merupakan salah satu zat gizi yang dibutuhkan oleh tubuh. Kolesterol merupakan steroid yang pada strukturnya memiliki inti siklopentano perhidrofenanten. Dalam tubuh kolesterol terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (teresterifikasi). Sekitar 60-75% kolesterol di angkut oleh LDL dan sekitar 15-25% diangkut oleh HDL. Kolesterol juga sangat diperlukan tubuh dalam berbagai proses metabolisme tubuh (Murray, 2009). Kehadiran lemak sesungguhnya memiliki fungsi sebagai zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh disamping zat gizi lainnya seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral yang mempunyai fungsi dalam tubuh yaitu untuk melapisi dinding sel tubuh, membentuk asam empedu, membentuk hormon seksual, berperan dalam pertumbuhan jaringan saraf dan otak. Kolesterol sebanyak 75% dibentuk di organ hati sedangkan 25% diperoleh dari asupan makanan. Hampir 70% kolesterol di plasma dalam bentuk kolesterol ester. Kenaikan kadar kolesterol diatas nilai normal diantaranya disebabkan oleh berlebihnya asupan makanan yang berasal dari lemak hewani, telur dan serta makanan-makanan yang dewasa ini disebut sebagai *junkfood*. (Guyton, 2012)

2.2.1 Sintesis Kolesterol

Pembentukan kolesterol selain didapat dari absorpsi makanan setiap hari yang disebut kolesterol eksogen, juga dibentuk oleh tubuh bahkan jumlahnya lebih besar dari pada yang didapat dari makanan yang disebut kolesterol endogen. Semua kolesterol endogen beredar dalam plasma dalam bentuk lipoprotein dibentuk oleh organ hati, tetapi semua sel tubuh setidaknya juga membentuk sedikit kolesterol. Kolesterol disintesis dari dalam tubuh seluruhnya berasal dari asetil – KoA yang kemudian membentuk mevalonat melalui reaksi regulatorik penting di jalur ini yang dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase, kemudian terbentuk unit isoprenoid lima-karbon dan enam dari unit ini menyatu membentuk skualen. Skualen mengalami pendaaran untuk membentuk steroid induk lanosterol yang kemudian membentuk kolesterol. Sintesis kolesterol dihati sebagian diatur oleh kolesterol dalam makanan. Jaringan, keseimbangan kolesterol dipertahankan antara faktor yang menyebabkan penambahan kolesterol (mis. Sintesis, penyerapan melalui reseptor scavenger, atau LDL). Dan faktor yang menyebabkan penurunan kolesterol (mis. Sintesis steroid, pembentukan ester kolesterol, ekskresi) Untuk mencapai keseimbangan kadar kolesterol di plasma, aktifitas reseptor LDL dimodulasi oleh kadar kolesterol di dalam sel. Pada transport kolesterol terbalik, HDL menyerap kolesterol dari jaringan dan LCAT mengesterifikasi serta mengendapkannya di bagian tengah partikel. Ester kolesterol pada

HDL diserap oleh hati. Kelebihan kolesterol diekskresikan dari hati dalam empedu sebagai kolesterol atau garam empedu. Sebagian besar garam empedu disekresikan dan diserap kembali kedalam sirkulasi porta dan dikembalikan dihati sebagai bagian dari siklus enterohepatik (Murray, 2009).

2.2.2 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL disebut juga dengan istilah kolesterol jahat, yaitu kolesterol yang mengangkut paling banyak kolesterol dan lemak didalam darah. Kadar LDL yang tinggi dan pekat ini akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah pada saat transportasi dilakukan. Kolesterol yang melekat itu perlahan-lahan akan mudah membentuk tumpukan-tumpukan yang mengendap, seperti plak pada dinding-dinding pembuluh darah. Akibatnya saluran darah terganggu dan ini bisa meningkatkan resiko penyakit pada tubuh seseorang seperti stroke, jantung koroner, dan lain sebagainya (Graha, 2010).

2.2.3 *High Density Lipoprotein (HDL)*

HDL disebut juga α -lipoprotein mengandung 30% protein dan 48% lemak. HDL dalah merupakan partikel terkecil (diameter 5-12 nm) dan studi epidemiologis menunjukan bahwa kadar HDL tinggi berhubungan dengan angka kejadian atheroma yang lebih rendah. HDL menerima kelebihan kolesterol (tidak teresterifikasi) dari sel dan juga dari lipoprotein yang telah kehilangan trigliseridanya sehingga

mempunyai kelebihan komponen permukaan, termasuk kolesterol. Kolesterol dibuat menjadi kurang polar melalui reesterifikasi sehingga kolesterol bergerak ke dalam inti hidrofobik dan menyebabkan permukaan siap untuk menerima lebih banyak kolesterol. Kolesterol kemudian dikembalikan ke hati (Neal, 2009).

2.2.4 Trigliserida (TG)

Trigliserida adalah asam lemak dan merupakan jenis lemak yang paling banyak didalam darah. Kadar trigliserida yang tinggi dalam darah (hipertrigliseridemia) juga dikaitkan dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Tingginya trigliserida sering disertai dengan keadaan kadar HDL rendah. Sementara yang lebih mengerikannya lagi, ditemukan pula pada kadar trigliserida diatas 500 mg/dl dapat menyebabkan peradangan pada pankreas. Kadar trigliserida dalam darah banyak dipengaruhi oleh kandungan karbohidrat makanan dan kegemukan. Trigliserida (triasilgliserol) merupakan bentuk simpanan utama lemak, trigliserida adalah ester trihidrat alcohol gliserol dan asam lemak. Trigliserida ditansport dari dalam bentuk kilomikron, dan dari hati untuk disebarkan ke jaringan eksrahepatic dalam bentuk lipoprotein berdensitas sangat rendah (Muray, 2009).

2.3 Metabolisme lemak

Lemak yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan hasil produksi organ hati, yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energy. Lemak yang terdapat dalam

makanan akan diuraikan menjadi kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas pada saat dicerna dalam usus. Keempat unsur lemak ini akan diserap dari usus dan masuk kedalam darah. Lemak tidak larut dalam air, berarti lemak juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka di dalam plasma darah, lemak akan berikatan dengan protein spesifik membentuk suatu kompleks makromolekul yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut lipoprotein. Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), LDL, dan HDL. Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan 15 cara yang sedikit berbeda. Lemak dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen (Lihat pada gambar 3). (Adam, 2009).



aliran darah. Triglisericid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel, sehingga terbentuk asam lemak bebas (*free fatty acid*) dan kilomikron remnant (Adam, 2009). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigiserid hati. Sewaktu-waktu jika kita membutuhkan energi dari lemak, trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas (Adam, 2009). Kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen & membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut HMG

Koenzim-A Reduktase, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Adam, 2009). Sintesis kolesterol dalam hati dipengaruhi oleh enzim HMG Koenzim-A Reduktase dimana HMG Koenzim-A Reduktase berfungsi sebagai pengkatalis dalam pembentukan kolesterol. HMG Koenzim-A Reduktase berperan mengubah β -OH- β -methylglutaril Co-A menjadi asam mevolanat dan melalui berbagai reaksi lainnya hingga menghasilkan lanosterol, dimana lanosterol pada akhirnya akan diubah menjadi kolesterol. (Murray, 2009)

2.3.2 Jalur Endogen

Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL. VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL ini bertugas menghantar kolesterol kedalam tubuh. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol dari perifer menuju hati. Aktifitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiterogenik. (Adam, 2009)

2.3.3 Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, E dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol dibagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut adenosine triphosphate binding cassette transporter 1 atau ABC 1. Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah kehati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type I dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2009).

2.4 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah gangguan lipoprotein primer bisa melibatkan kolesterol, trigliserida atau keduanya. Hiperlipidemia skunder merupakan akibat penyakit lain, misalnya diabetes militus, dan hipertiroidisme. Hiperkolesterol gangguan yang paling sering terjadi. Sekitar 5% kasus bersifat familial, tetapi sebagian besar kasus tidak diketahui penyebabnya. Terapi utama hiperlipidemia adalah modifikasi diet (Price, 2012)

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Hiperlipidemia keadaan yang ditandai oleh adanya peningkatan kadar lemak darah, salah satunya dengan peningkatan nilai kolesterol ≥ 240 mg/dL dan dapat dipengaruhi oleh makanan yang dikonsumsi seperti makanan kaya lemak jenuh dan kolesterol. Hiperlipidemia adalah keadaan yang ditandai oleh peningkatan kadar lemak darah, biasanya dihubungkan dengan resiko terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner (PJK). Hiperlipidemia merupakan penyebab utama aterosklerosis. Aterosklerosis bukan suatu penyakit, melainkan adalah suatu sindrom yang disebabkan oleh berbagai keadaan yang disebut faktor resiko (Goodman dan Gilman, 2008).

2.5 Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL. (Price, 2012) Dislipidemia merupakan keadaan yang

ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL serum dari batas normal. Pola makan tinggi kolesterol, asam lemak jenuh dan intensitas makan yang tinggi menyebabkan kadar kolesterol sulit dikontrol. Penderita dislipidemia memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskuler (Nestel, 2008).

2.5.1 Dislipidemia dapat diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi fenotipik dan patologik.

1. Klasifikasi Fenotipik

Klasifikasi fenotipik pada dislipidemia dibagi atas klasifikasi berdasarkan EAS, NCEP, dan WHO.

a. Klasifikasi EAS (*European Atherosclerosis Society*)

Pada klasifikasi berdasarkan EAS, dislipidemia dibagi 3 golongan, yaitu hiperkolesterolemia yang merujuk pada peningkatan kolesterol total, hipertrigliseridemia yang merujuk nilai trigliserida plasma yang meninggi dan campuran keduanya seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Dislipidemia berdasar EAS

Klasifikasi	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol \geq 240 mg/dl
Dislipidemia campuran (Kombinasi)	LDL dan VLDL	Kolesterol \geq 240 mg/dl Trigliserida \geq 200 mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida \geq 200 mg/dl

(Sumber : *European Atherosclerosis Society, 2001*)b. Klasifikasi NECP (*National Cholesterol Education Program*)

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada suatu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multipel. Walaupun demikian, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) 2001 telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko jantung koroner (Ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Kolesterol total, LDL menurut NCEP ATP

Interpretasi	Kolesterol Total	LDL
Ideal	< 200 mg/dl	< 130 mg/dl
Batas Tinggi	$200 - 239$ mg/dl	$130 - 159$ mg/dl
Tinggi	≥ 240 mg/dl	≥ 160 mg/dl

(Sumber : NCEP ATP III 2001)

c. Klasifikasi *World Health Organization* (WHO)

Klasifikasi WHO didasarkan pada modifikasi klasifikasi Fredricson, yaitu berdasarkan pada pengukuran kolesterol total, trigliserida, dan subkelas lipoprotein seperti dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Klasifikasi Dislipidemia berdasarkan kriteria WHO

Fredricson	Klasifikasi generic	Klasifikasi Terapeutik	Peningkatan Lipoprotein
I	Dislipidemia eksogen	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
IIa	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL
IIb	Dislipidemia kombinasi	Hiperkolesterolemia endogen dan Dislipidemia kombinasi	LDL dan VLDL
III	Dislipidemia remnant	Hipertrigliseridemia	Partikel-partikel remnant (beta VLDL)
IV	Dislipidemia endogen	Endogen	VLDL
V	Dislipidemia campuran	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL dan kilomikron

(Sumber : WHO, 2008)

2. Klasifikasi Patologi

Berdasarkan pataloginya dislipidemia dibagi menjadi 2, yaitu dislipidemia primer dan sekunder.



2.5.2 Komplikasi Dislipidemia

Dislipidemia apabila tidak segera diatasi, maka dapat terjadi berbagai macam komplikasi, antara lain atherosklerosis, penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular seperti stroke, kelainan pembuluh darah tubuh lainnya, dan pankreatitis akut. (Price, 2012)

2.6 Obat-Obat Penurun Kolesterol

Tujuan pengobatan hiperkolesterolemia adalah menguasai agar kadar kolesterol dalam darah mencapai kadar yang aman. Pengobatan hiperkolesterolemia meliputi:

- a. Pengobatan non farmakologi, yaitu pengobatan tanpa menggunakan obat-obatan oleh dokter.
- b. Pengobatan farmakologi, yaitu pengobatan dengan memakai obat-obatan

Penurunan kadar kolesterol dalam darah dengan pengobatan non farmakologi dapat dilakukan sebagai berikut:

- a. Menghentikan kebiasaan merokok. Nikotin pada tembakau rokok dapat menyebabkan pembuluh darah menyempit sehingga terjadi kenaikan tekanan darah dan berpotensi menyebabkan aterosklerosis.
- b. Olah raga. Bila badan tidak banyak berolah raga maka kadar kolesterol naik, kadar HDL rendah, dan menimbulkan kelebihan berat badan. Usahakan untuk berolah raga setiap hari.
- c. Membatasi makanan yang merupakan sumber kolesterol.

- d. Menjaga berat badan. Kelebihan berat badan akan memberikan tekanan ekstra pada jantung dan mendatangkan resiko penyakit-penyakit lain seperti diabetes, kolesterol tinggi, atau hipertensi.
- e. Mengonsumsi makanan berserat. Serat sayuran, buah dan buncis dapat mencegah penyerapan kolesterol sehingga menurunkan kadar kolesterol darah dalam tubuh.

Bila sudah melakukan perubahan pola makan dan berolah raga, LDL tetap tinggi dan HDL-nya rendah maka pengobatan farmakologi diperlukan. Jenis-jenis obat yang tersedia antara lain:

- a. Resin. Contohnya kolestiramin dan kolestipol, berkhasiat menurunkan LDL dan kolesterol total berdasarkan pengikatan asam empedu dalam usus halus menjadi kompleks yang dikeluarkan melalui tinja. Kolesterol tanpa asam empedu tidak diserap lagi. Kadar asam empedu dalam plasma menurun dan hati distimulasi untuk meningkatkan sintesa asam empedu dari kolesterol (Tjay, 2012).
- b. Statin obat jenis ini antara lain fluvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, dan atorvastatin. Setelah obat ini di minum, statin langsung bekerja di hati, menghambat bahan yang dibutuhkan hati untuk memproduksi kolesterol. Statin dapat menurunkan kadar kolesterol LDL, hingga kebatas normal. Statin juga dapat membantu tubuh menyerap kembali kolesterol dari plak, dengan demikian secara perlahan-lahan membuka pembuluh darah (Hagen, 2011). Statin berkhasiat menurunkan kolesterol, LDL, VLDL, dan trigliserida sedangkan HDL dinaikkan

sedikit. Disamping blokade sintesis kolesterol, statin juga meningkatkan jumlah reseptor LDL (Tjay, 2012). Statin jelas menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan baik kecepatan katabolisme fraksional LDL maupun ekstraksi prekursor LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma. (Katzung, 2008)

2.7 Penelitian Terkait Daun Ketepeng cina (*Cassia alata*)

Penelitian mengenai daun ketepeng cina tergolong masih sangat kurang namun, ada beberapa penelitian mengenai daun ketepeng cina seperti yang pernah dilakukan oleh Lumbessy *et al.* pada tahun 2013 mengenai kandungan yang terdapat pada daun ketepeng cina yaitu flavonoid kuersetin. (Lumbessy, 2013) Menurut studi yang dilakukan Shekon di Nova Scotia tahun 2012 bahwa flavonoid bekerja menurunkan kadar kolesterol dari dalam darah dengan menghambat kerja enzim 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG Co-A reduktase) sehingga pembentukan kolesterol dari dalam tubuh dapat dihambat. (Shekon, 2012) Selain itu penelitian yang dilakukan Chisom pada tahun 2013 bahwa kandungan dari ketepeng cina yang terdiri dari flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, steroid, antraquinon mampu memperbaiki sel beta (β) pankreas pada tikus diabetes. (Chisom, 2013) Penelitian yang dilakukan oleh Rama *et al.* pada tahun 2015 menunjukkan bahwa daun ketepeng cina mampu menurunkan kadar gula darah dan kadar lemak dalam darah pada tikus dengan diabetes. (Rama *et al.*, 2015)